



Express Mail Label No. _____

Dated: _____

Docket No.: 02901/100M869-US1
(PATENT)

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Patent Application of:
Stefano Turchetta et al.

Application No.: 10/826,868

Confirmation No.: 9826

Filed: April 16, 2004

Art Unit: N/A

For: POLYMORPHOUS FORMS OF
ROSIGLITAZONE MALEATE

Examiner: Not Yet Assigned

CLAIM FOR PRIORITY AND SUBMISSION OF DOCUMENTS

MS Missing Parts
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Dear Sir:

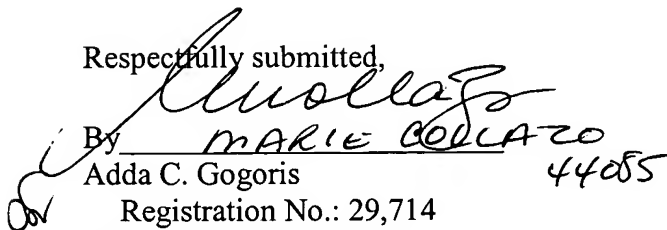
Applicant hereby claims priority under 35 U.S.C. 119 based on the following prior foreign application filed in the following foreign country on the date indicated:

<u>Country</u>	<u>Application No.</u>	<u>Date</u>
Italy	MI2003A000820	April 18, 2003

In support of this claim, a certified copy of the said original foreign application is filed herewith.

Dated: September 24, 2004

Respectfully submitted,


By MARIE COLLOZO 4405

Adda C. Gogoris

Registration No.: 29,714

DARBY & DARBY P.C.

P.O. Box 5257

New York, New York 10150-5257

(212) 527-7700

(212) 753-6237 (Fax)

Attorneys/Agents For Applicant



Ministero delle Attività Produttive
Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività
Ufficio Italiano Brevetti e Marchi
Ufficio G2

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per: **Invenzione Industriale**

N. **MI2003 A 000820**



*Si dichiara che l'unita' copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.*

**CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT**

Roma, li **27 APR. 2004**

IL FUNZIONARIO

Giampietro Carlotto

Giampietro Carlotto

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA

M/2003H000820

REG. A

DATA DI DEPOSITO

18042003

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCIO

/ /

D. TITOLO

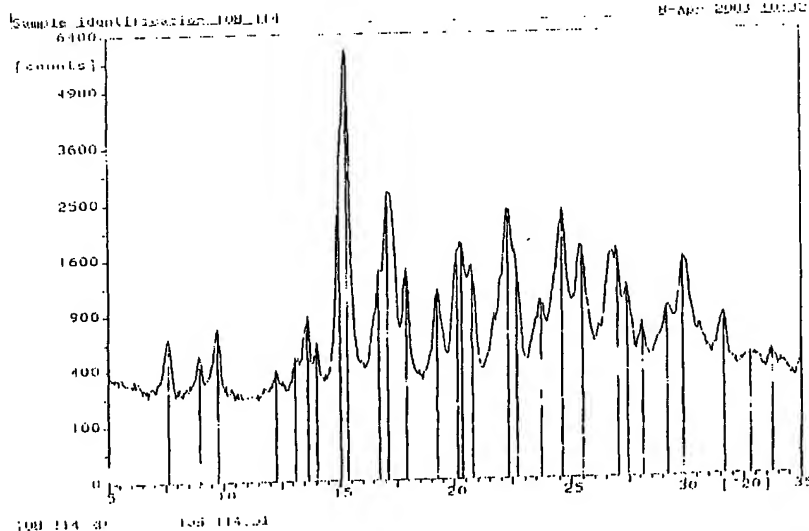
FORME POLIMORFE DEL ROSIGLITAZONE MALEATO.

L. RIASSUNTO

Vengono descritte e caratterizzate due nuove forme cristalline polimorfe del rosiglitazone maleato, denominate rispettivamente forma I e II, ed i metodi per ottenere selettivamente l'una o l'altra forma. Il rosiglitazone maleato può essere ottenuto sotto forma del solo polimorfo I mescolando una miscela circa equimolare di rosiglitazone base e acido maleico in una serie di solventi e loro miscele che comprende isopropanolo, acetone, acetato di etile, acetato di isopropile, e successivo raffreddamento della miscela a temperatura ambiente; la forma II può invece essere ottenuta mediante trattamento della miscela circa equimolecolare di rosiglitazone base e acido maleico in acqua a riflusso e successivo raffreddamento della miscela a temperatura ambiente.

M. DISEGNO

FIGURA 4



DESCRIZIONE dell'invenzione industriale a nome CHEMI S.p.A.

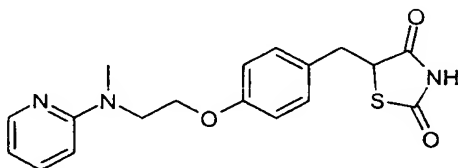
CAMPO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione riguarda la sintesi e la caratterizzazione di due forme polimorfe del rosiglitazone maleato

STATO DELLA TECNICA

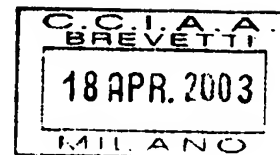
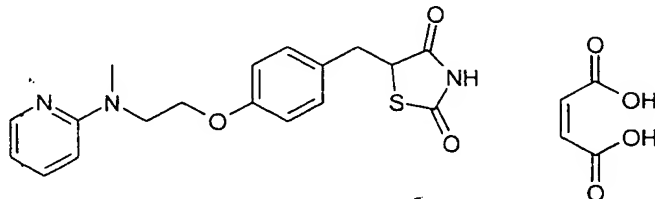
MI 2003A 0 00 8 2 0

Il rosiglitazone è una molecola a struttura tiazolidindionica che fa parte della classe degli antidiabetici. La sua formula di struttura è qui sotto riportata.



US 5.002.953 descrive per la prima volta il composto ed il suo uso come antiiperglicemico. In tale brevetto vengono rivendicati anche tutti i suoi sali farmaceuticamente accettabili.

US 5,741,803 descrive invece in modo specifico il maleato del rosiglitazone, qui sotto raffigurato, affermando che tra i possibili sali, il maleato presenta caratteristiche di stabilità e solubilità in acqua particolarmente favorevoli.



In tale brevetto vengono riportati due esempi di preparazione del sale in questione. Nel primo esempio il composto viene preparato per dissoluzione a caldo del rosiglitazone base in miscela con acido maleico e lenta

precipitazione del sale derivante. Dopo trattamento a $0\div5^{\circ}\text{C}$ della sospensione per diverse ore si isola un prodotto che seccato sotto vuoto a 50°C fornisce un prodotto con punto di fusione (p.f.) di $120\div121^{\circ}\text{C}$. Del prodotto viene fornito l' ^1H -NMR in cui si riscontra una banda larga tra 2 e 5 ppm che il richiedente attribuisce all'acqua residua contenuta nel solvente (non specificata altrimenti). Nel secondo esempio si tratta il maleato del rosigitazone in etanolo con un equivalente di acido maleico a caldo fino ad ottenere dissoluzione del solido, si decolora la miscela con carbone e si fa precipitare il prodotto per raffreddamento a $0\div5^{\circ}\text{C}$, quindi si filtra e si essicca il prodotto, che alla fine dei trattamenti ha un p.f. di $119\div119.5^{\circ}\text{C}$.

US 6,515,132 riguarda un metodo di sintesi del rosigitazone maleato, in cui il passaggio di formazione del maleato del rosigitazone viene eseguito in acetone.

DESCRIZIONE DELL'INVENZIONE

E' noto che molti composti organici e i loro sali possono esistere sotto forma di più strutture cristalline differenti, le quali mostrano proprietà fisiche diverse e possono presentare diversità anche dal punto di vista biologico.

Nel corso di esperimenti di cristallizzazione del maleato del rosigitazone è stato sorprendentemente trovato che tale sale, in specifiche condizioni, cristallizza in due forme cristalline polimorfiche diverse.

L'ottenimento di forme cristalline pure è di grande utilità, sia perché per esse è possibile una esatta caratterizzazione delle proprietà chimico fisiche, sia perché queste caratteristiche possono risultare più favorevoli da un punto di vista farmacologico.

RP

Cristallizzando il prodotto secondo il metodo descritto in US 5,741,803, che non cita fenomeni di polimorfismo del prodotto, si ottengono miscele dei due polimorfi; utilizzando la tecnica descritta in US 6,515,132, dove si cristallizza il prodotto da acetone si ottiene il solo polimorfo I (che però non è caratterizzato).

Costituisce pertanto l'oggetto della presente domanda di brevetto una nuova forma polimorfa II di rosigitazione maleato, nonché i metodi necessari alla cristallizzazione delle forme polimorfiche I e II.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

Prove di sintesi del rosigitazione maleato effettuate a partire da quantità equimolari di rosigitazione base ed acido maleico hanno sorprendentemente portato all'individuazione ed alla caratterizzazione di due forme cristalline polimorfe del suddetto sale.

In particolare è stato trovato che il maleato del rosigitazione esiste in due modificazioni cristalline polimorfe, che possono essere ben distinte sia alla DSC, che all'IR, che alla diffrazione ai raggi X.

Il rosigitazione maleato esiste in una forma polimorfa I, che alla DSC presenta un picco di endotermia con massimo a 119°C (Figura 1) e in una forma polimorfa II, che alla DSC presenta un picco di endotermia con massimo a 121°C (Figura 2). Le DSC sono state effettuate con un Differential Scanning Calorimeter Perkin Elmer DSC7.

Le due forme presentano uno spettro di diffrazione di polveri ai raggi X caratterizzato dai seguenti assorbimenti principali (Radiazione Cu K α , Tensione generatore 40 kV, Divergence Slit 1°, Receiving slit 0,2 mm, scan mode step start angle 5,000 End angle 35,000, time per step 2,000 s):

FORMA I (figura 3)

Angolo (2θ)	d (\AA)	Intens. Rel. (I/I_0)
7,570	11,6687	2,4
8,580	10,2972	5,2
9,355	9,4458	8,1
14,005	6,3183	6,4
15,125	5,8529	41,4
16,005	5,5330	100,0
17,160	5,1631	10,0
18,625	4,7601	31,0
20,240	4,3838	6,8
21,000	4,2268	13,9
21,990	4,0387	32,9
22,785	3,8996	12,1
23,585	3,7691	30,0
25,055	3,5512	60,4
26,480	3,3632	18,0
28,425	3,1374	11,9
28,905	3,0863	8,6
30,430	2,9351	8,1
31,395	2,8470	6,7
32,145	2,7823	8,9
33,990	2,6353	9,3

FORMA II (Figura 4)

Angolo (2θ)	d (\AA)	Intens. Rel. (I/I_0)
7,615	11,5998	7,4
8,985	9,8340	4,8
9,740	9,0733	9,3
13,635	6,4889	11,6
14,015	6,3138	7,1
15,320	5,7788	100,0
17,105	5,1796	43,8
17,910	4,9485	21,8
19,255	4,6058	16,7
20,330	4,3646	27,8



20,765	4,2741	21,7
22,285	3,9859	37,8
23,730	3,7464	14,1
24,610	3,6144	37,7
25,485	3,4922	27,0
27,030	3,2960	24,4
27,440	3,2477	17,0
28,135	3,1690	8,7
29,225	3,0533	12,7
29,905	2,9854	24,1
31,645	2,8251	11,5

Le diffrazioni ai raggi X sono state effettuate con un diffrattometro X-Ray Diffractometer Philips PW3710.

La forma I presenta all'IR assorbimenti caratteristici alle seguenti lunghezze d'onda (Figura 5): 1744; 1618; 1262; 1178; 1083; 1070; 997, 823; 778 cm^{-1} .

La forma II presenta invece all'IR i seguenti assorbimenti caratteristici (Figura 6): 1757; 1610; 1162; 1062; 1030; 926; 835; 767 cm^{-1} .

Gli spettri IR sono stati effettuati con uno spettrometro FT-IR Perkin Elmer 16PC.

Il rosigitazione maleato può essere ottenuto sotto forma del solo polimorfo I mescolando una miscela circa equimolare di rosigitazione base e acido maleico in una serie di solventi e loro miscele, che comprende isopropanolo, acetone, acetato di etile, acetato di isopropile, mediante riscaldamento della sospensione fino alla temperature di riflusso del solvente e successivo raffreddamento della miscela a temperatura ambiente. Si ottiene in tal modo una sospensione cristallina del prodotto che filtrata, lavata ed essiccata sotto vuoto per 12 ore a $45\div 50^{\circ}\text{C}$ fornisce rosigitazione maleato forma I come unica forma cristallina, come confermato dalle analisi IR, XRD e DSC.

La forma II del rosiglitazone maleato può invece essere ottenuta in forma pura mediante trattamento della miscela circa equimolecolare di rosiglitazone base e acido maleico in acqua a riflusso e successivo raffreddamento della miscela a temperatura ambiente. Il solido sospeso nella miscela può essere filtrato, lavato ed essiccato sotto vuoto per 12 ore a $45\pm 50^{\circ}\text{C}$ ed è costituito esclusivamente da cristalli della forma II del rosiglitazone maleato.

I seguenti esempi sperimentali forniscono ulteriore chiarimento dell'invenzione stessa e non ne costituiscono in alcun modo una limitazione.

ESEMPIO 1

Sintesi del Rosiglitazone maleato Forma I.

In un pallone da 250 ml munito di agitazione meccanica, refrigerante e termometro, vengono caricati 10 g (28,0 mmoli) di rosiglitazone base, 3,25 g (28,0 mmoli) di acido maleico e 75 ml di isopropanolo. La miscela viene portata a riflusso e mantenuta per 30' in tali condizioni. Quindi si raffredda lentamente la miscela a temperatura ambiente e si filtra il prodotto su buchner, lavando per due volte con 10 ml di isopropanolo. Il prodotto filtrato viene quindi essiccato per 12 ore a $45\pm 50^{\circ}\text{C}$. Si ottengono 9,7 g di rosiglitazone maleato forma I (resa 73%). Il contenuto di isopropanolo residuo nel prodotto è dello 0,16% in peso.

ESEMPIO 2

Sintesi del Rosiglitazone maleato Forma II

Si caricano in un pallone da 500 ml 20 g (56,0 mmoli) di rosiglitazone base e 6,50 g (56,0 mmoli) di acido maleico. A questi solidi vengono aggiunti 350 ml di acqua e la miscela ottenuta viene portata a riflusso per 30'.

Quindi si raffredda lentamente la miscela fino a temperatura ambiente e si filtra il solido risultante su buchner, lavando per due volte con 20 ml di acqua ciascuna. Si scarica un prodotto che essiccato sotto vuoto a $45 \div 50^{\circ}\text{C}$ per 12 ore pesa 19,9 g (resa 75%) ed è costituito da rosiglitazone maleato Forma II. Il contenuto in acqua del prodotto essiccato è 0,3%

ESEMPIO 3

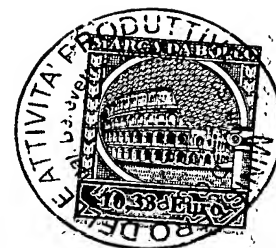
Sintesi di rosiglitazone maleato forma I

Si ripete l'esempio 1, utilizzando come solvente al posto dell'isopropanolo l'acetato di isopropile. Dopo essiccamento si ottengono 9,5 g di rosiglitazone maleato forma I (resa 72%).

RIVENDICAZIONI

1. Rosigitazione maleato forma cristallina II avente uno spettro di diffrazione di polveri ai raggi X con i seguenti assorbimenti principali:

Angolo (2 θ)	d (Å)	Intens. Rel. (I/I ₀)
7,615	11,5998	7,4
8,985	9,8340	4,8
9,740	9,0733	9,3
13,635	6,4889	11,6
14,015	6,3138	7,1
15,320	5,7788	100,0
17,105	5,1796	43,8
17,910	4,9485	21,8
19,255	4,6058	16,7
20,330	4,3646	27,8
20,765	4,2741	21,7
22,285	3,9859	37,8
23,730	3,7464	14,1
24,610	3,6144	37,7
25,485	3,4922	27,0
27,030	3,2960	24,4
27,440	3,2477	17,0
28,135	3,1690	8,7
29,225	3,0533	12,7
29,905	2,9854	24,1
31,645	2,8251	11,5



2. Rosigitazione maleato forma cristallina II avente uno spettro di diffrazione di polveri ai raggi X come raffigurato in figura 4.
3. Rosigitazione maleato forma cristallina II avente un diagramma DSC come raffigurato in Figura 2.
4. Rosigitazione maleato forma cristallina II avente uno spettro IR come raffigurato in Figura 6.

5. Composizioni farmaceutiche contenenti rosiglitazone maleato forma cristallina II secondo le rivendicazioni 1-4 unitamente ad eccipienti e/o coadiuvanti farmaceuticamente accettabili.
6. Uso del rosiglitazone maleato forma cristallina II secondo le rivendicazioni 1-4 per la preparazione di composizioni farmaceutiche per il trattamento del diabete.
7. Un processo di cristallizzazione del rosiglitazone maleato forma I caratterizzato dal comprendere i seguenti passaggi:
 - a. riscaldamento a riflusso di una miscela circa equimolecolare di rosiglitazone base e acido maleico in solventi selezionati tra alcoli, esteri e/o eteri;
 - b. raffreddamento di tale miscela a temperatura ambiente;
 - c. filtrazione e lavaggio del prodotto;
 - d. essiccamento.
8. Un processo secondo la rivendicazione 7 caratterizzato dal fatto che detti alcoli e/o esteri sono selezionati tra isopropanolo, acetato di etile e/o acetato di isopropile.
9. Un processo secondo la rivendicazione 7 caratterizzato dal fatto che detta miscela viene mantenuta a riflusso per un tempo compreso tra circa 20 e 40 minuti.
10. Un processo di cristallizzazione del rosiglitazone maleato forma II caratterizzato dal comprendere i seguenti passaggi:
 - a. riscaldamento a riflusso di una miscela circa equimolecolare di rosiglitazone base e acido maleico in acqua;
 - b. raffreddamento di tale miscela a temperatura ambiente;

- c. filtrazione e lavaggio del prodotto;
- d. essiccamento.

11. Un processo secondo la rivendicazione 10 caratterizzato dal fatto che detta miscela viene mantenuta a riflusso per un tempo compreso tra circa 20 e 40 minuti.

Il Mandatario

Dott. Roberto Pistolesi

della DRAGOTTI & ASSOCIATI SRL

(Iscr. Albo No.853)

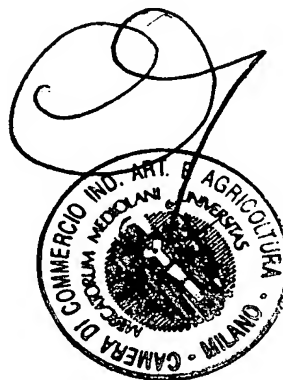
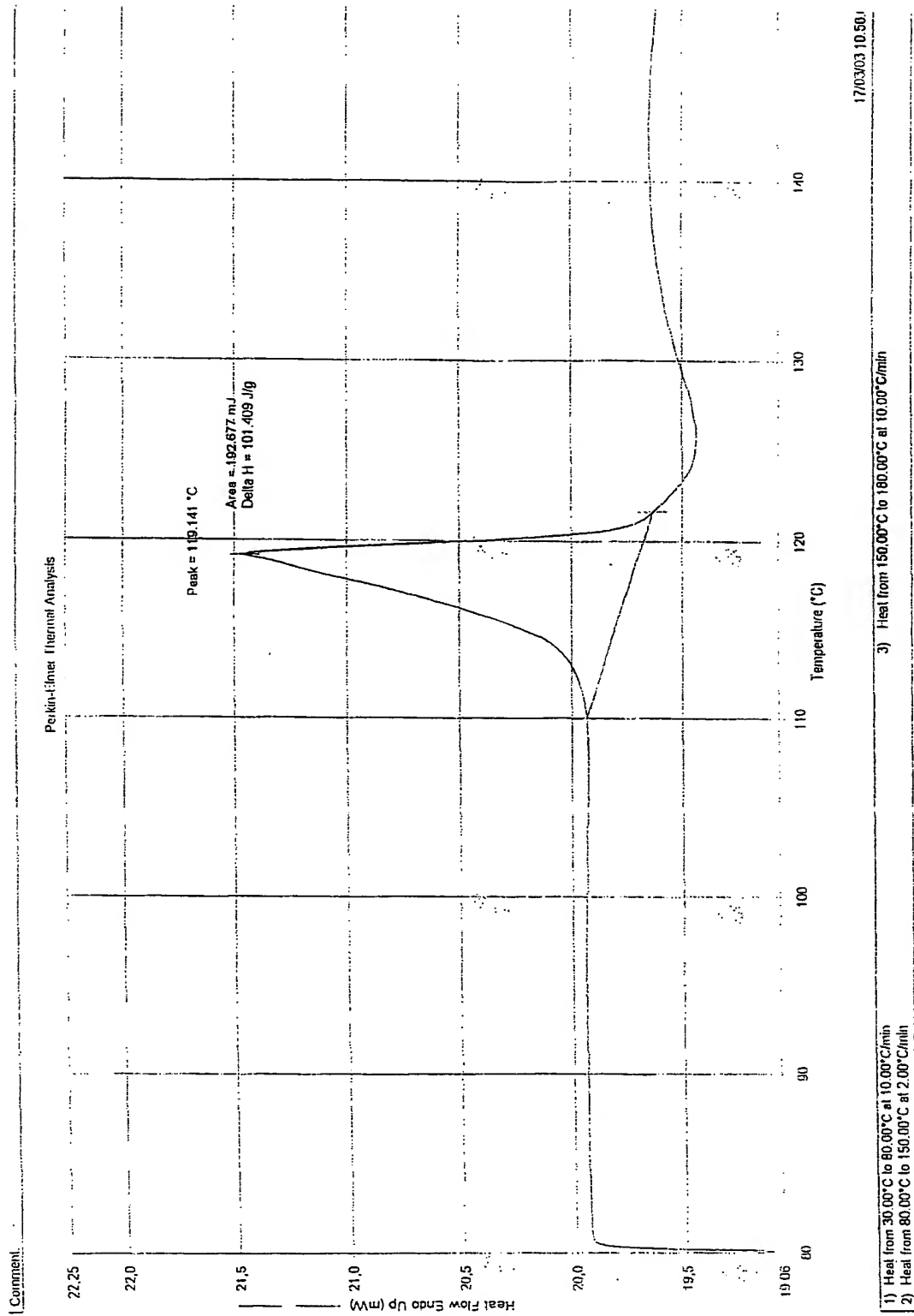


FIGURA 1

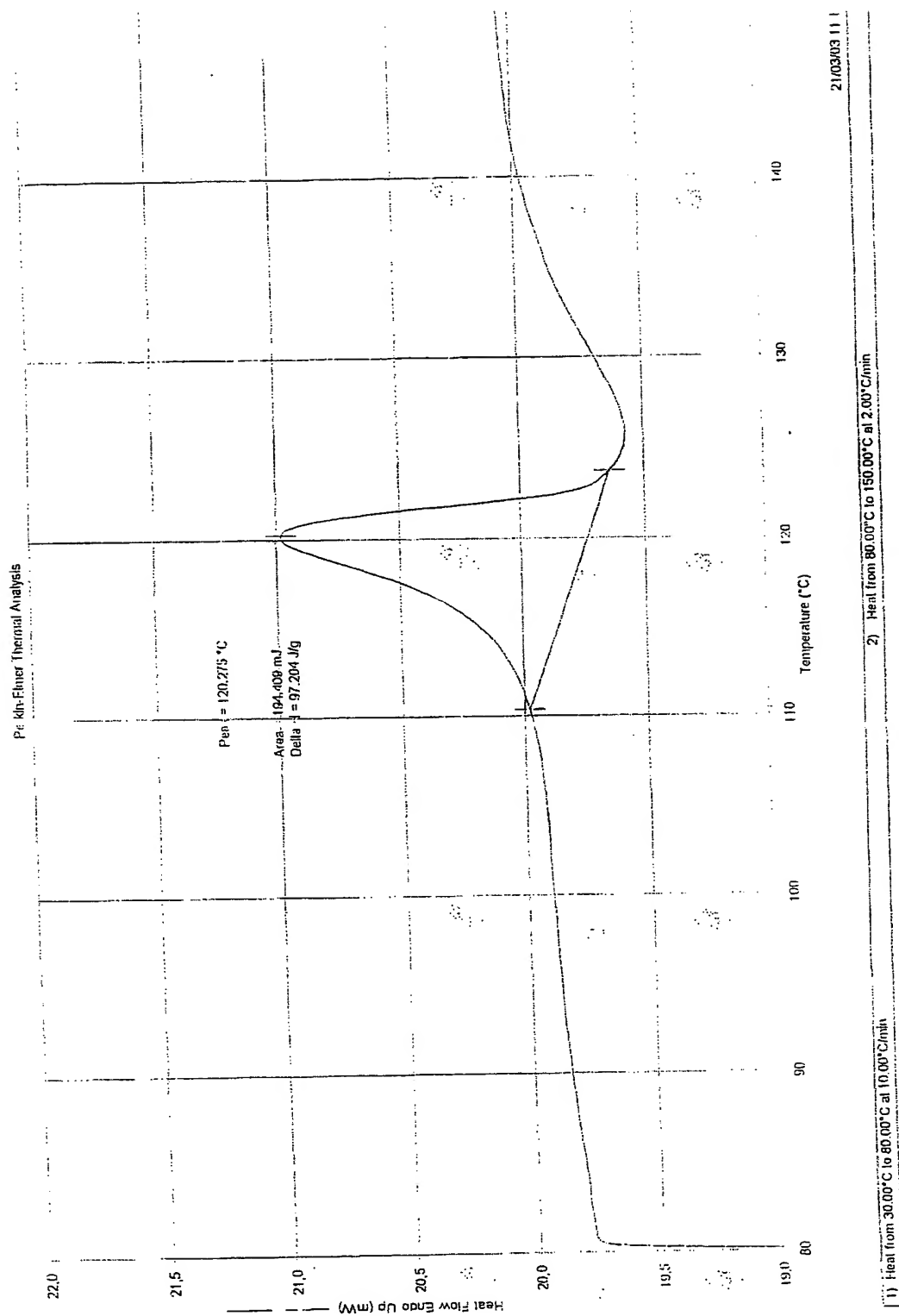


MI 2003A 0 00820

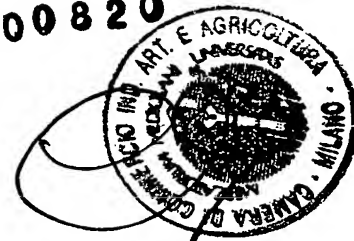


Dr. Rafael Pistoles
Dr. Rafael Pistoles

FIGURA 2



MI 2003A 0 00820



Dr. Roberto Pistolesi

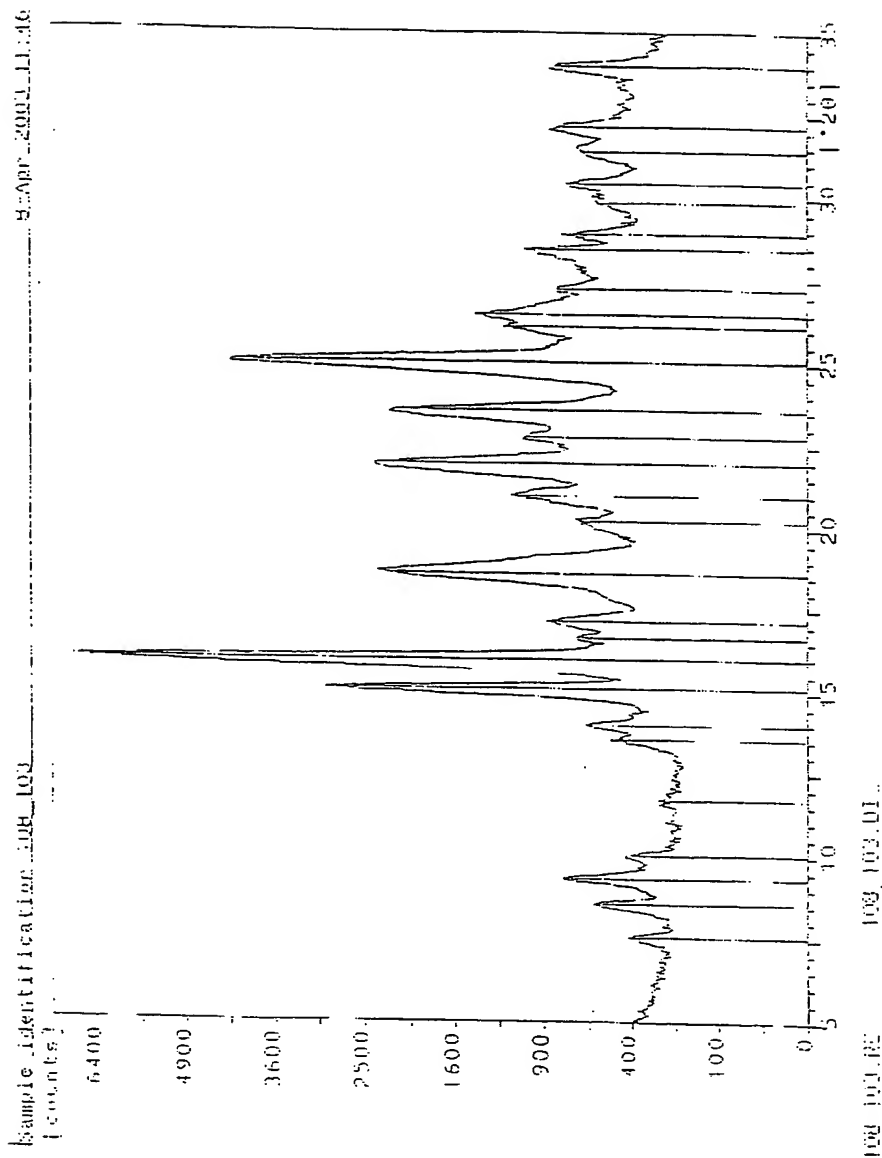


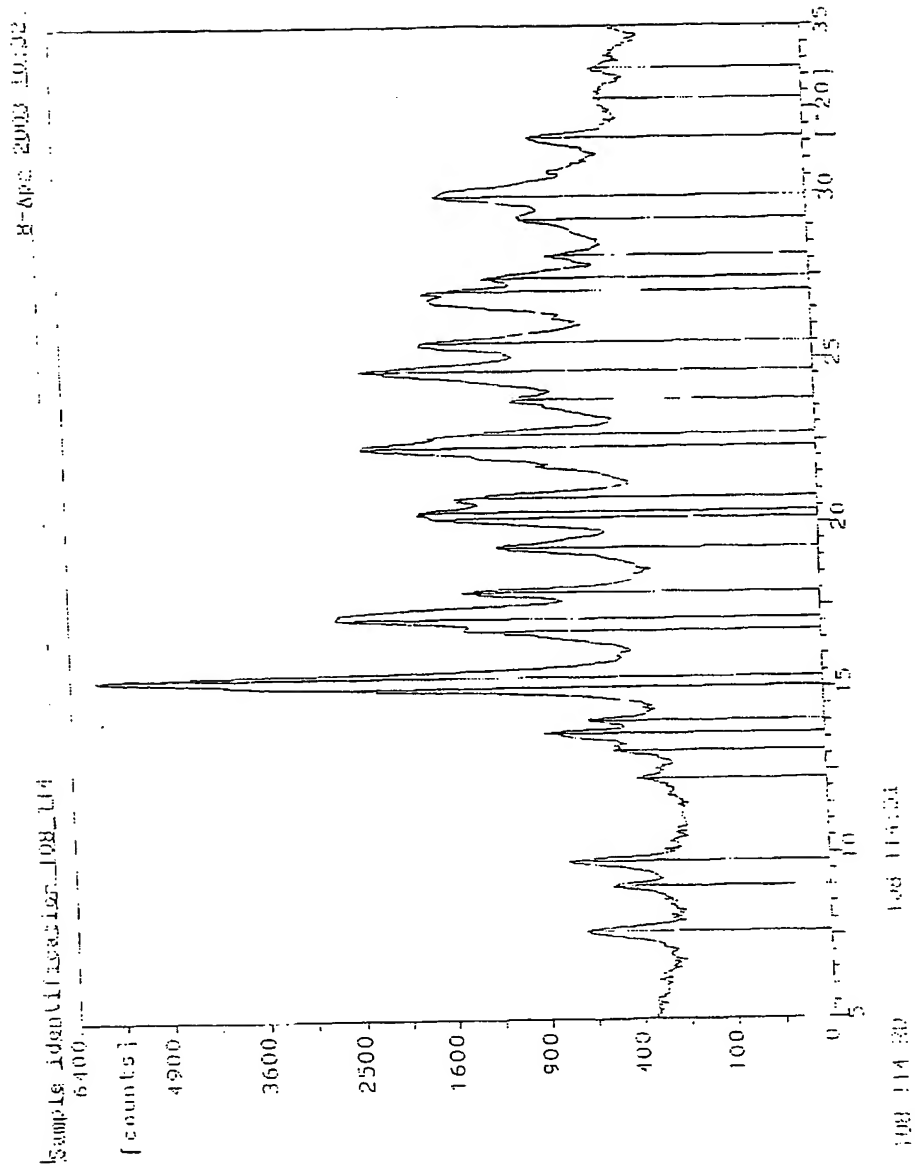
FIGURA 3

MI 2003A 0 00820



Dr. Roberto Pistolesi
V. Al. Marcatano

FIGURA 4



MI 2003A 0 00820

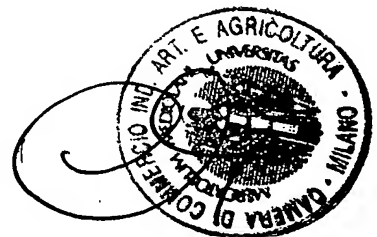
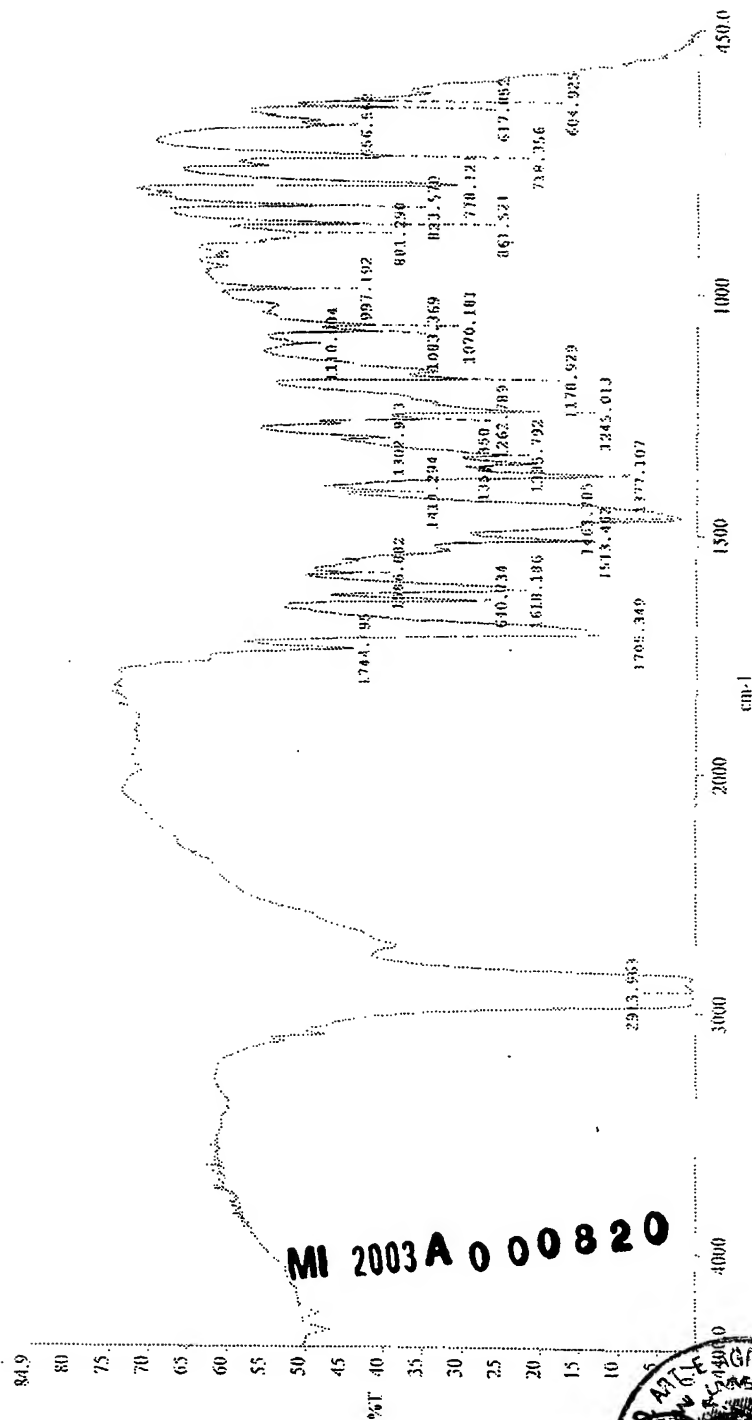


FIGURA 5

Date: 15/04/03

SPECTRUM IR



MI 2003A 0 00820



Spectrum Name: R105NU.SP

Description: R nucleato 103 nujol

Resolution: 2.000 cm-1

Accumulations: 8

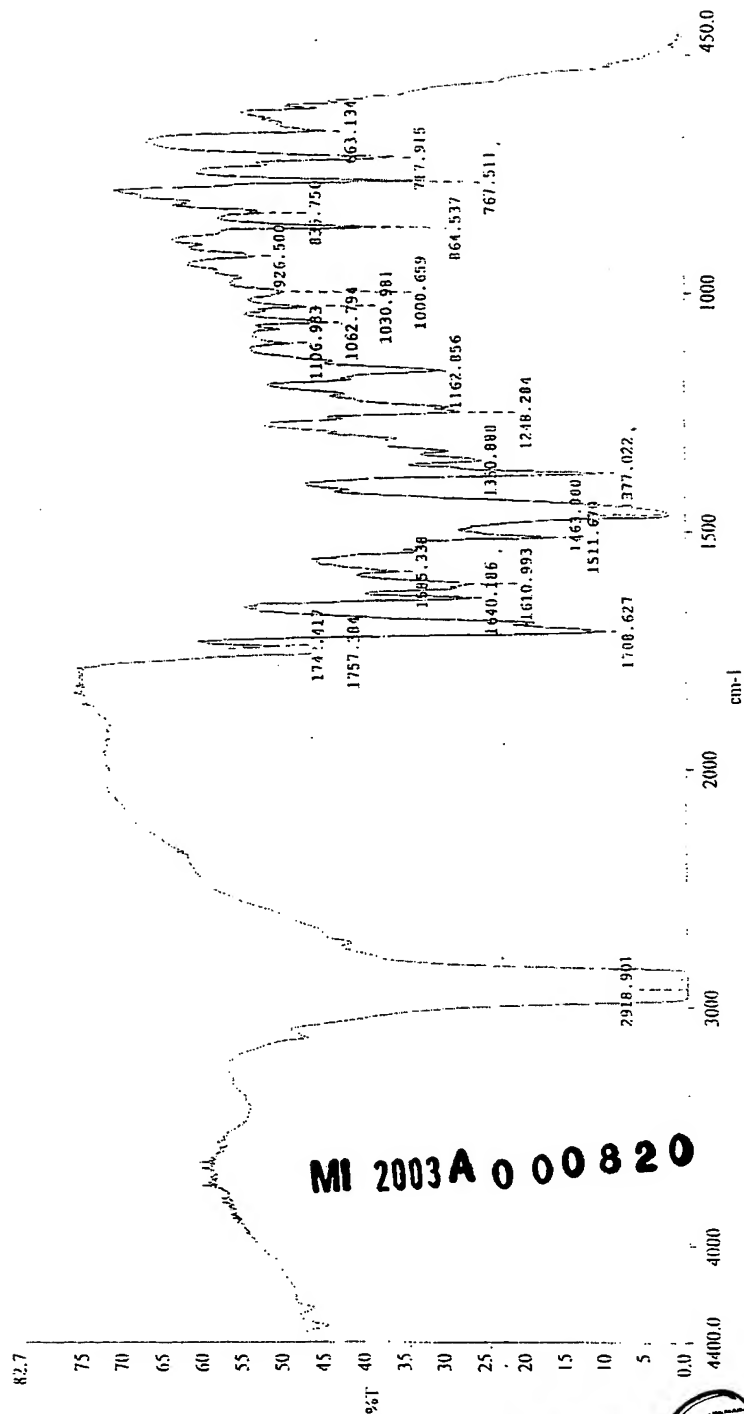
OPERATOR:.....

[Signature]
Dr. Roberto Pistone

FIGURA 6

Date: 15/04/03

SPECTRUM IR



Spectrum Name: R114NUJO.SP

Description: R maleato 114 nujol

Resolution: 2.000 cm⁻¹

Accumulations: 8



Dr. Roberto Piccolo

OPERATORE:

